

تأثیر استراتژی‌ها و عوامل کمورادیوتراپی بر بقای پنج ساله‌ی بیماران مبتلا به سرطان مری

دکتر سید کاظم میری‌نژاد^۱، دکتر محمد حسین صومی^۲، دکتر فرشاد سیدنژاد^۳، دکتر امیر قاسمی جنگجو^۴،
دکتر مرتضی قوجازاده^۵، دکتر محمد محمدزاده^۶، دکتر علیرضا ناصری^۷،
دکتر بهنام نصیری^۸، دکتر شهناز نقاشی^۹

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ایران یکی از مناطق با شیوع بالای سرطان مری در جهان است. بهبود بقا در عمل جراحی به دنبال درمان کمکی، به عنوان یک درمان استاندارد در بدخیمی دستگاه گوارش به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است. کمورادیوتراپی تنها یک جایگزین مناسب برای جراحی در بیماران مبتلا به سرطان مری متاستاتیک و غیر قابل عمل می‌باشد. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثرات کمورادیوتراپی و رادیوتراپی تنها و کمورادیوتراپی و رادیوتراپی کمکی بر میزان بقا بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر مقطعی در شمال غرب ایران، پرونده‌ی ۳۳۱ بیمار مبتلا به سرطان مری که جهت درمان به مرکز رادیوتراپی بیمارستان امام رضا (ع) تبریز بین سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۹ مراجعه نموده بودند، بررسی گردید. وضعیت سلامت بیماران با پیگیری تلفنی مشخص و میزان بقای بیماران و تأثیر مشخصات دموگرافیک، نوع درمان، دوز رادیوتراپی و نوع داروهای مورد استفاده در کمورادیوتراپی بر بقای بیماران با استفاده از روش Kaplan-Meier و Cox در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ در دست تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میان‌ه‌ی بقا ۱۴/۲ (حدود اطمینان: ۱۶/۶-۱۲/۳۳) ماهه منق‌ی بقای ۱، ۳ و ۵ ساله به ترتیب ۶۰، ۲۱ و ۱۶ درصد به دست آمد. در آنالیز تک متغیره، عوامل سن ($P < ۰/۰۰۱$)، مرحله‌ی بیماری ($P < ۰/۰۰۱$)، توزیع بقای ($P = ۰/۰۲۰$)، نوع درمان ($P < ۰/۰۰۱$)، میزان دوز دریافتی اشعه ($P = ۰/۰۱۰$) و نوع داروی مورد استفاده در کموتراپی ($P = ۰/۰۱۰$) از عوامل پیش‌آگهی دهنده‌ی بقا بودند. در تجزیه و تحلیل چند متغیره، میزان اشعه‌ی دریافتی در رادیوتراپی از عوامل پیش‌بینی کننده‌ی میزان بقا شناخته شد.

نتیجه‌گیری: میزان بقا در بیماران مراجعه کننده پایین می‌باشد. بنابراین تشخیص زود هنگام بیماری و بهبود روش‌های درمانی با انجام کارآزمایی‌های بالینی جهت افزایش میزان بقای بیماران پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: میزان بقا، سرطان مری، کمورادیوتراپی

ارجاع: میری‌نژاد سید کاظم، صومی محمد حسین، سیدنژاد فرشاد، قاسمی جنگجو امیر، قوجازاده مرتضی، محمدزاده محمد، ناصری علیرضا، نصیری بهنام، نقاشی شهناز. تأثیر استراتژی‌ها و عوامل کمورادیوتراپی بر بقای پنج ساله‌ی بیماران مبتلا به سرطان مری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۹۱): ؟؟

- ۱- دانشجوی دکترای تخصصی پژوهشی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۲- استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۳- استادیار، گروه رادیولوژی و رادیوتراپی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۴- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۵- دانشیار، گروه رادیولوژی و رادیوتراپی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۶- متخصص رادیوتراپی، گروه رادیولوژی رادیوتراپی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- ۷- پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Email: sh_naghshi@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر شهناز نقاشی

مقدمه

سرطان مری در کشور ما به علل ژنتیکی و یا محیطی مختلف، دارای شیوع بالایی می‌باشد (۱). بر خلاف کشورهای غربی که میزان بروز آدنوکارسینوما مری در حال افزایش می‌باشد، در ایران اسکواموس سل کارسینوما، نوع آسیب‌شناسی غالب می‌باشد (۱). متأسفانه بیماری اغلب بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود که منجر به نتایج درمانی ضعیف می‌گردد و بسیاری از مبتلایان در نهایت به علت بیماری سرطان فوت می‌کنند. جراحی و رادیوتراپی، درمان‌های اصلی برای کنترل موضعی محسوب می‌شوند. اگر چه جراحی یکی از درمان‌های اصلی سرطان مری است، اما میزان بقای کلی با جراحی به تنهایی ضعیف گزارش شده است (۲-۳).

اگر چه برخی از مطالعات نشان دهنده‌ی نتایج بهتر با درمان‌های ترکیبی نظیر نئو آجونت کمورادیوتراپی (۴)، یا درمان‌های کمکی بعد از جراحی (۵) نسبت به جراحی تنها هستند، اما برخی از مطالعات از بهبود میزان بقا با درمان‌های ترکیبی حمایت نکرده‌اند (۶-۷). بسیاری از بیماران به دلیل مشکلات طبی برای جراحی، عدم پذیرش خود بیمار و یا پیشرفته بودن سرطان، تحت درمان‌های غیر جراحی قرار می‌گیرند. هر چند رادیوتراپی تنها در حدود ۷۵ درصد موارد باعث تسکین علائم می‌شود (۸)، اما برای حصول درمان قطعی نتایج ضعیفی به دست آمده است (۹). درمان سرطان مری از مشکل‌ترین چالش‌های درمانی از دیدگاه جراحی و انکولوژی محسوب می‌شود و در مورد درمان مناسب اتفاق نظر وجود ندارد (۲-۳).

نتایج رادیوتراپی تنها در بسیاری از مطالعات

نامطلوب بوده است. بقای ۵ ساله‌ی بیماران که با رادیوتراپی تنها، با میزان اشعه‌ی دریافتی در حد ۵۰ گری با روش معمول درمان شده‌اند، در حد ۱۰-۰ درصد بوده است (۱۱-۱۰). ترکیب رادیوتراپی با جراحی نیز نتوانسته است باعث بهبود در بقای بیماران شود و تأثیر بر کنترل موضعی نامشخص است (۱۲). یکی از علت‌های شایع شکست درمان در سرطان مری، دست‌اندازی به سایر ارگان‌ها است (۱۳). در بسیاری موارد، هر چند که سرطان مری سابقه‌ی علائم طولانی نداشته باشد، در زمان تشخیص، پیشرفته و با متاستازهای منتشر پنهان همراه می‌باشد (۱۴، ۷).

به خاطر نقش بالقوه‌ی کموتراپی در کاهش گسترش دوردست بیماری، کموتراپی نیز به درمان‌های با پایه‌ی جراحی یا رادیوتراپی افزوده شده است؛ به طوری که یک مطالعه‌ی آینده‌نگر و تصادفی، توسط گروه رادیوتراپی انکولوژی (RTOG) یا Radiation therapy oncology group (پروکل ۸۵۰۱-RTOG) که نتایج آن نشان می‌دهد که کموتراپی همزمان می‌تواند میزان بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان مری (بدون شواهدی از متاستاز) را در مقایسه با رادیوتراپی تنها بهبود بخشد (۱۵). روش کمورادیوتراپی و سپس جراحی دارای مزایای بالقوه‌ای، مانند کاهش دادن مرحله‌ی بیماری، افزایش احتمال برداشت تومور با مارژین شعاعی منفی و از بین بردن بیماری میکرومتاستاتیک می‌باشد (۱۲).

این مطالعه به منظور ارزیابی نتایج کمورادیوتراپی کمکی (با جراحی) و قطعی (بدون جراحی) در بیماران ارجاع شده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام رضا (ع) و تأثیر برخی از عوامل احتمالی در پیش‌آگهی آن انجام شد.

روش‌ها

در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر مقطعی، پرونده‌ی تمام بیمارانی که با تشخیص سرطان مری از اول سال ۱۳۸۵ تا انتهای سال ۱۳۸۹ به بخش رادیوتراپی بیمارستان امام رضا (ع) تبریز جهت انجام کمورادیوتراپی مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. طی تماس تلفنی با بیماران یا خانواده‌ی آنان، پس از توضیح طرح و اخذ رضایت از آنان، آخرین وضعیت سلامت بیماران و دیگر اطلاعات ضروری پیگیری گردید. از تعداد ۵۳۲ بیمار، دسترسی به ۴۶۰ بیمار ممکن گردید.

بیمارانی که در مرحله‌ی چهارم بیماری بودند و یا فقط برای انجام کمورادیوتراپی تسکینی مراجعه کرده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. هیچ‌کدام از بیماران مراجعه کننده در مرحله‌ی یک نبودند. در نهایت ۳۳۱ بیمار شامل ۱۵۱ نفر (۴۵/۶ درصد) زن و ۱۸۰ نفر (۵۴/۶ درصد) مرد با میانگین سنی $12/9 \pm 65/5$ انتخاب و اطلاعات دموگرافیک، مشخصات پاتولوژی تومور، اطلاعات مربوط به درمان‌های انجام گرفته و وضعیت سلامت بیماران (مرگ یا حیات) جمع‌آوری گردید.

اثر روش‌های مختلف درمانی (جراحی + کمورادیوتراپی، جراحی + رادیوتراپی، کمورادیوتراپی تنها و رادیوتراپی تنها) و همچنین اثر عوامل درمانی کمورادیوتراپی از جمله میزان کل اشعه‌ی دریافتی و نوع داروهای کموتراپی بر میزان بقای بیماران، مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت. برای مرحله‌بندی بیماری، از سیستم TNM (Tumor node metastasis) استفاده شد. میزان بقای بیمار از زمان تشخیص با پاتولوژی نمونه‌ی آندوسکوپی تا مرگ یا پایان سال

۱۳۹۰ به ماه محاسبه شد. علت تمامی مرگ‌ها سرطان مری در نظر گرفته شد.

در نهایت تجزیه و تحلیل توصیفی داده‌ها روی اطلاعات دموگرافیک و بالینی، به صورت گزارش میانگین و انحراف معیار صورت پذیرفت. منحنی‌های بقا با استفاده از روش Kaplan-Meier و Life table محاسبه و با استفاده از آزمون لگاریتم رتبه‌ای (Log-rank test) مقایسه گردید. تحلیل چند Cox انجام شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن آماری در نظر گرفته شد. کلیه‌ی آنالیزهای آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) صورت گرفت.

یافته‌ها

در بازه‌ی زمانی ۸۹-۱۳۸۵ (۵ ساله) ۵۳۲ بیمار با تشخیص سرطان مری ثبت شده بود که در مرحله‌ی پیگیری، وضعیت سلامت ۴۶۰ بیمار قابل دسترسی بود و همچنین پس از حذف موارد خروج از مطالعه (بیمارانی که در مرحله‌ی چهارم بیماری بودند و یا فقط برای انجام کمورادیوتراپی تسکینی مراجعه کرده بودند)، ۳۳۱ بیمار وارد مطالعه شدند.

میانگین سنی بیماران $12/9 \pm 65/5$ سال (در محدوده‌ی ۹۰-۲۹ سال) بود. ۴۵/۵ درصد بیماران زن و ۵۴/۵ درصد بیماران مرد بودند. از نظر بافت‌شناسی، ۹۴/۷ درصد موارد سرطان سلول‌های سنگفرشی و بقیه‌ی موارد آدنوکارسینوما بود. بیشترین محل درگیری تومورال مری (۵۰/۸ درصد) مربوط به قسمت تحتانی بود. ۸۰/۷ درصد بیماران

کمورادیوتراپی یا رادیوتراپی تنها و بقیه‌ی اجونت کم رادیوتراپی دریافت کرده بودند (جدول ۱). میانگین اشعه‌ی دریافتی در کمورادیوتراپی $50/09 \pm 9/95$ (حداقل ۳۰ و حداکثر ۱۰۰) گری بود.

جدول ۱. مقایسه‌ی میزان بقا و میانه‌ی بقای متغیرهای مورد بررسی با روش Kaplan-Meier

| متغیرها | زیر گروه‌ها | تعداد (درصد) | میزان بقا (درصد) یک ساله | میزان بقا (درصد) سه ساله | میزان بقا (درصد) پنج ساله | میانه‌ی بقا (با ضریب اطمینان ۹۵٪) | مقدار P (Log-rank) |
|--------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| سن | > 65 | ۱۳۹ (۴۲/۰) | ۹۸ | ۳۲ | ۲۵ | ۲۰/۲۳ (۱۴/۳۰-۲۶/۱۵) | < ۰/۰۰۱ |
| | ≤ 65 | ۱۹۲ (۵۸/۰) | ۵۵ | ۱۴ | ۱۰ | ۱۲/۵۷ (۱۰/۳۰-۱۴/۷۰) | |
| جنس | مرد | ۱۸۰ (۵۴/۴) | ۶۲ | ۲۲ | ۱۸ | ۱۳/۵۳ (۱۰/۰۶-۱۶/۹۹) | ۰/۷۳۰ |
| | زن | ۱۵۱ (۴۵/۶) | ۵۸ | ۲۱ | ۱۵ | ۱۴/۸۰ (۱۲/۴۰-۱۷/۱۹) | |
| هیستولوژی تومور | اسکواموس سل کارسینوما | ۳۱۳ (۹۴/۷) | ۶۰ | ۲۳ | ۱۸ | ۱۴/۲۳ (۱۲/۲۹-۱۶/۱۶) | ۰/۶۲۰ |
| | آدنوکارسینوما | ۱۸ (۵/۳) | ۶۱ | ۱۱ | ۰ | ۱۳/۰۰ (۱۰/۶۳-۱۵/۳۷) | |
| *Stage | II | ۴۳ (۱۲/۲) | ۸۴ | ۳۸ | ۳۲ | ۲۴/۶۰ (۱۵/۵۳-۳۳/۶۶) | < ۰/۰۰۱ |
| | III | ۱۶۱ (۴۷/۸) | ۷۱ | ۲۹ | ۲۹ | ۲۲/۲۳ (۱۲/۱۸-۳۲/۲۷) | |
| تمايز تومور | غير متاستاتيك | ۲۳۶ (۷۱/۳) | ۱۰ | ۱۶ | ۱۰ | ۱۲/۱۰ (۱۰/۳۴-۱۳/۸۶) | ۰/۰۲۷ |
| | خوب | ۱۴۷ (۶۷/۰) | ۲۳ | ۲۹ | ۲۳ | ۱۸/۴۰ (۱۲/۴۱-۲۴/۳۹) | |
| | متوسط | ۱۲۱ (۳۷/۰) | ۵۴ | ۲۰ | ۲۰ | ۱۲/۹۳ (۹/۶۹-۱۶/۱۷) | |
| | ضعيف | ۱۳ (۶/۰) | ۶۵ | ۰ | ۰ | ۱۵/۱۷ (۷/۴۳-۲۲/۹۱) | |
| محل تومور | فوقانی | ۴۰ (۱۲/۲) | ۵۶ | ۱۱ | ۲۰ | ۱۳/۴۷ (۱۰/۰۲-۲۵/۹۱) | ۰/۶۰۰ |
| | میانی | ۱۲۱ (۳۷/۰) | ۶۸ | ۲۴ | ۲۴ | ۱۶/۹۰ (۱۳/۸۰-۱۹/۹۹) | |
| | تحتانی | ۱۶۶ (۵۰/۸) | ۵۵ | ۱۶ | ۱۴ | ۱۲/۹۳ (۱۱/۰۲-۱۴/۸۳) | |
| | جراحی + کمورادیوتراپی | ۵۴ (۱۶/۳) | ۸۰ | ۳۵ | ۳۵ | ۲۷/۳۰ (۱۸/۰۰-۳۵/۸۰) | |
| نوع درمان | جراحی + رادیوتراپی | ۱۰ (۳/۱) | ۷۹ | ۳۷ | ۳۷ | ۲۸/۸۳ (۱۱/۰۶-۴۰/۵۹) | < ۰/۰۰۱ |
| | کمورادیوتراپی تنها | ۱۷۵ (۵۲/۸) | ۵۹ | ۲۰ | ۱۴ | ۱۳/۹۳ (۱۱/۷۶-۱۶/۱۰۶) | |
| | رادیوتراپی تنها | ۹۲ (۲۷/۸) | ۴۹ | ۱۰ | ۰ | ۱۳/۹۳ (۷/۰۹-۱۲/۷۰) | |
| | دوز رادیوتراپی | < 50 | ۱۹۴ (۵۸/۶) | ۵۳ | ۱۸ | ۱۲/۴۰ (۱۰/۳۸-۱۴/۴۱) | |
| (گری) ≥ 50 | ۱۳۷ (۴۱/۴) | ۱۷ | ۲۵ | ۲۰ | ۱۸/۰۰ (۱۵/۰۴-۲۰/۶۵) | | |
| رژیم کموتراپی | ۵ فلوئوراسیل | ۳۹ (۱۷/۰) | ۶۵ | ۲۹ | ۲۹ | ۱۸/۴۰ (۱۰/۷۱-۲۶/۰۸) | ۰/۰۱۰ |
| | سیس پلاتین | ۲۱۳ (۱۰/۰) | ۴۳ | ۲۲ | ۰ | ۱۱/۶۰ (۱۰/۳۹-۱۲/۸۰) | |
| | ۵ فلوئوراسیل + سیسپلاتین | ۱۶۳ (۷۱/۲) | ۶۷ | ۲۳ | ۱۹ | ۱۶/۷۰ (۱۲/۸۲-۱۹/۳۱) | |
| | سایر | ۴ (۱/۸) | ۲۵ | ۰ | ۰ | ۸/۸۳ (۵/۰۷-۱۲/۵۸) | |

* منظور از گروه غیر متاستاتیک، بیمارانی هستند که متاستاز دوردست ندارند، اما به دلیل اطلاعات ناکافی نمی‌توان آن‌ها را در Stage دو یا سه قرار داد.

تومور، تأثیری بر این پیش‌آگهی نداشتند (جدول ۱).

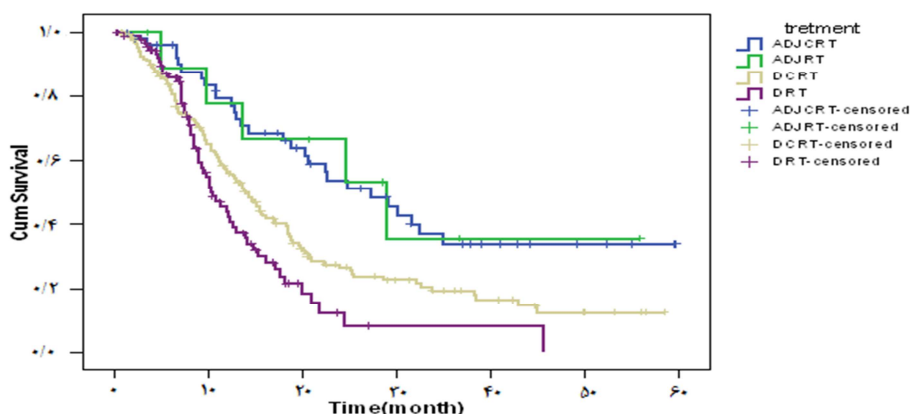
بیمارانی که کمورادیوتراپی کمکی دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که کمورادیوتراپی تنها دریافت کرده بودند، میزان بقای بهتری داشتند ($P < 0/001$) و همچنین در گروه بدون جراحی، نتایج نشان داد که کمورادیوتراپی نتایج بهتری از رادیوتراپی به تنهایی دارد (جدول ۲). در مقایسه‌ی چهار گروه درمانی، بیشترین میانه‌ی بقا در بیمارانی است که جراحی و کمورادیوتراپی را با هم دریافت کرده بودند (شکل ۱).

میزان بقای کل ۱ ساله، ۳ ساله و ۵ ساله به ترتیب ۶۰، ۲۱ و ۱۶ درصد بود. میانگین و میانه‌ی بقا در بیماران ۲۱/۶۹ (حدود اطمینان: ۲۹/۹-۲۴/۰۸) و ۱۴/۲ (حدود اطمینان: ۱۶/۶-۱۲/۳۳) ماه به دست آمد. بر اساس تجزیه و تحلیل تک متغیره، سن ($P < 0/001$)، مرحله‌ی بیماری ($P = 0/001$)، تمایز سلولی ($P = 0/020$)، نوع درمان‌های انجام گرفته ($P < 0/001$)، میزان اشعه‌ی دریافتی ($P = 0/010$) و نوع داروهای مورد استفاده در کموتراپی ($P = 0/010$) از عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی بقا بودند. متغیرهای جنس، هیستوپاتولوژی تومور و محل

جدول ۲. مقایسه‌ی میزان بقای روش‌های مختلف درمانی با هم به روش Kaplan-Meier

| نوع متغیر | تعداد (درصد) | میزان بقای یک ساله | میزان بقای سه ساله | میزان بقای پنج ساله | مقدار P (Log-rank) |
|--------------------------|--------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| نوع درمان | | | | | |
| کمورادیوتراپی بدون جراحی | ۲۶۷ (۸۰/۷) | ۵۵ | ۱۸ | ۱۱ | $< 0/001$ |
| کمورادیوتراپی + جراحی | ۶۴ (۱۹/۳) | ۴۹ | ۳۵ | ۳۵ | |
| کمورادیوتراپی بدون جراحی | | | | | ۰/۰۳۰ |
| کمورادیوتراپی تنها | ۱۷۵ (۶۵/۵) | ۵۹ | ۲۰ | ۱۴ | |
| رادیوتراپی تنها | ۹۲ (۲۴/۵) | ۴۹ | ۱۰ | ۰ | |
| کمورادیوتراپی + جراحی | | | | | ۰/۰۹۰ |
| جراحی + کمورادیوتراپی | ۵۴ (۸۴/۴) | ۸۰ | ۳۵ | ۳۵ | |
| جراحی + رادیوتراپی | ۱۰ (۱۵/۶) | ۷۹ | ۳۷ | ۳۷ | |

Survival Functions



شکل ۱. مقایسه‌ی میزان بقا در چهار گروه بیماران تحت درمان با روش‌های مختلف درمانی

جدول ۳. مقایسه‌ی تأثیر متغیرها با آنالیز چند متغیره‌ی Cox

| متغیر | ضریب رگرسیون | خطای معیار | آماره‌ی آزمون | درجه‌ی آزادی | مقدار P | خطر نسبی |
|----------------------|--------------|------------|---------------|--------------|---------|----------|
| سن | ۰/۳۱۲ | ۰/۱۸۶ | ۲/۸۱۴ | ۱ | ۰/۰۹۳ | ۱/۳۶۶ |
| مرحله‌ی بیماری | ۰/۱۳۶ | ۰/۱۱۶ | ۱/۳۸۳ | ۱ | ۰/۲۴۰ | ۱/۱۴۶ |
| تمایز تومور | ۰/۰۷۳ | ۰/۰۴۸ | ۲/۲۶۸ | ۱ | ۰/۱۳۰ | ۱/۰۷۶ |
| نوع درمان | ۰/۲۴۰ | ۰/۳۲۹ | ۰/۵۳۳ | ۱ | ۰/۴۶۰ | ۱/۲۷۱ |
| مقدار اشعه‌ی دریافتی | ۰/۳۸۵ | ۰/۱۷۲ | ۴/۸۸۵ | ۱ | ۰/۰۲۰ | ۰/۶۸۰ |
| نوع داروی کموتراپی | ۰/۰۶۲ | ۰/۱۲۲ | ۰/۲۶۰ | ۱ | ۰/۶۱۰ | ۱/۰۶۴ |

در مرحله‌ی بعدی، متغیرهایی که دارای مقدار احتمال معنی‌داری ($P \leq 0/050$) بودند، تحت آنالیز آماری چند متغیره‌ی رگرسیون Cox قرار گرفتند که فقط میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران با نسبت شانس (Odds ratio) کمتر از یک، از جمله عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی بقا می‌باشد؛ به طوری که با افزایش میزان اشعه‌ی دریافتی، شانس افراد برای زنده ماندن افزایش می‌یابد (جدول ۳).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میزان بقای کل ۱، ۳ و ۵ ساله به ترتیب ۶۰، ۲۱ و ۱۶ درصد بوده است که عوامل سن، مرحله‌ی بیماری، تمایز سلولی، نوع درمان‌های انجام گرفته، میزان اشعه‌ی دریافتی و نوع داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی، از عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی بقا بودند و از نظر استراتژی‌های درمان، بیمارانی که جراحی و کمورادیوتراپی را با هم دریافت کرده بودند، دارای بیشترین میزان بقا بودند.

در این مطالعه میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله در مقایسه با مطالعات مشابه، پایین بود (۱۶-۱۸). متأسفانه افراد مبتلا به سرطان مری زمانی مراجعه می‌کنند و یا تشخیص داده می‌شوند که بیماری آن‌ها

دست‌اندازی به سایر ارگان‌ها داشته و یا به صورت موضعی پیشرفت داشته است و از درمان جراحی سود چندانی نمی‌برند (۱۹). در مطالعات انجام شده توسط قدیمی و همکاران (۱۹) و همچنین آچلی و همکاران (۲۰)، عامل پیر بودن و داشتن سن بالا در زمان تشخیص، یکی از عوامل با پیش‌آگهی پایین بقا معرفی شد که در مطالعه‌ی حاضر نیز این نتیجه حاصل شده است. در این مطالعه، عامل نوع بافت‌شناسی تومور با میزان بقا رابطه‌ی معنی‌دار نداشت که این یافته با یافته‌های مطالعات انجام شده توسط Gwynne و همکاران (۱۶) و نیز Semrau و همکاران (۲۱) مطابقت دارد.

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Semrau و همکاران (۱۷) و نیز Bryan و همکاران (۲۱)، مرد یا زن بودن از عوامل مؤثر بر بقا نبوده است که در مطالعه‌ی حاضر نیز رابطه‌ی معنی‌دار یافت نشد.

در گزارش حاضر، مقدار اشعه‌ی دریافتی ≤ 50 گری، یکی از عوامل مهم پیش‌آگهی خوب برای میزان بقا می‌باشد که توسط سایر مطالعات نیز قابل تأیید است (۲۱، ۱۷-۱۶). یکی از یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌دار در نوع درمان کمورادیوتراپی تنها با درمان رادیوتراپی تنها در بیماران با پیشرفت موضعی تومور بدون متاستاز دوردست و غیر قابل

استاندارد (جراحی و کمورادیوتراپی با هم) از مواردی است که میزان بقای بیماران این مطالعه را تحت تأثیر قرار داده است. سن بالای بیماران در زمان تشخیص نیز خود شاید مانع دیگری برای انجام درمان‌های استاندارد به دلیل عوارض کهولت سن باشد. بنابراین، تلاش برای تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی بیماری و بهبود روش‌های درمانی با انجام کارآزمایی‌های بالینی برای ارتقای میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان مری در آینده، پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۱۸۰ مصوب مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد. بدین وسیله از حمایت مالی مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد و همچنین از همکاران و پزشکان محترم بخش رادیوتراپی بیمارستان امام رضا (ع) که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

عمل بود که میزان بقا در کمورادیوتراپی به طور واضح بیشتر بود. این یافته با یافته‌های سایر مطالعات همخوانی دارد (۱۷). Chang Liu و همکاران گزارشی مبنی بر تفاوت معنی‌دار در کمورادیوتراپی کمکی در مقابل رادیوتراپی کمکی تنها انتشار دادند که مطالعه‌ی حاضر نیز برتری میزان بقای کمورادیوتراپی کمکی را نشان می‌دهد (۲۲).

مطالعات گذشته‌نگر به طور واضح دارای محدودیت‌های نحوه‌ی ثبت پرونده‌ی بیماران می‌باشد که این مطالعه نیز از آن مستثنی نمی‌باشد؛ به طوری که در نتیجه‌ی عدم ثبت کامل اطلاعات مربوط به نحوه‌ی مرحله‌بندی سرطان و همچنین عوارض و توکسی‌سیتی رادیوتراپی و کموتراپی، بررسی کامل مقدور نشد. برای مقابله با این محدودیت در شرایط فعلی، ثبت دقیق پرونده توسط کادر علاقمند و محرب و نیز انجام مطالعات کارآزمایی بالینی پیشنهاد می‌گردد. میزان بقا در بیماران مطالعه‌ی حاضر رضایت بخش نبود. تشخیص در مراحل پیشرفته‌تر بیماری و در نتیجه‌ی عدم امکان بهره‌مندی بیمار از درمان‌های

References

1. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004; 90(7): 1402-6.
2. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67(6): 381-90.
3. Whyte RI, Orringer MB. Surgery for Carcinoma of the Esophagus: The Case for Transhiatal Esophagectomy. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4(3): 146-56.
4. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 462-7.
5. Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, Wang LH, Yin WB, Gu XZ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 82-90.
6. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113(2): 138-47.
7. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 305-13.
8. Albertsson M1, Ewers SB, Widmark H, Hambreus G, Lillo-Gil R, Ranstam J.

- Evaluation of the palliative effect of radiotherapy for esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1989; 28(2): 267-70
9. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67(7): 457-61.
 10. Sun DR. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(2): 329-34.
 11. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(1): 49-54.
 12. Brenner B, Ison DH, Minsky BD. Treatment of localized esophageal cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(4): 554-65.
 13. Kavanagh B, Anscher M, Leopold K, Deutsch M, Gaydica E, Dodge R, et al. Patterns of failure following combined modality therapy for esophageal cancer, 1984-1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(4): 633-42.
 14. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tirt E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 161-7.
 15. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 95-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281(17): 1623-7.
 16. Gwynne S, Hurt C, Evans M, Holden C, Cout L, Crosby T. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer--a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(3): 182-8.
 17. Semrau R, Herzog SL, Vallbohmer D, Kocher M, Holscher AH, Muller RP. Prognostic factors in definitive radiochemotherapy of advanced inoperable esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2012; 25(6): 545-54.
 18. Motoori M, Yano M, Ishihara R, Yamamoto S, Kawaguchi Y, Tanaka K, et al. Comparison between radical esophagectomy and definitive chemoradiotherapy in patients with clinical T1bN0M0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7): 2135-41.
 19. Ghadimi MR, Rasouli M, Mahmoodi M, Mohammad K. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal cancer in Northern Iran. *J Res Med Sci* 2011; 16(10): 1261-72.
 20. Aghcheli K, Farjani HA, Nasrollahzadeh D, Islami F, Shakeri R, Sotoudeh M, et al. Prognostic factors for esophageal squamous cell carcinoma--a population-based study in Gilan province, Iran, a high incidence area. *CoS Q* 2011; 6(7): e22152.
 21. Byun SJ, Kim JH, Kim OB, Song HS. Concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Journal of the Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011; 29(1): 20-7.
 22. Liu HC, Hung SK, Huang CJ, Chen CC, Chen MJ, Chang CC, et al. Esophagectomy for locally advanced esophageal cancer, followed by chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(34): 5367-72.

Influence of chemoradio therapeutic strategies and factors on the five years survival of Patients with Esophageal Cancer

Seyed Kazem Mirinezhad MD¹, Mohammad Hossein Somi MD², Farshad Seyednezhad MD³, Amir Ghasemi Jangjoo³, Morteza Ghojzadeh PhD⁴, Mohammad Mohammadzadeh⁵, Ali Reza Naseri³, Behnam Naseri⁶, Shahnaz Naghashi MD⁷

Original Article

Abstract

Background: Iran is one of the areas with higher incidence of esophageal cancer in the world. The survival benefit of surgery followed by adjuvant therapy has been demonstrated and widely accepted as a standard therapy in other gastrointestinal malignancies. Definitive chemo radiotherapy (DCRT) is used for locally advanced esophageal cancer and for inoperable tumors thus is an alternative to surgical treatment. The purpose of the current study is to evaluate the effects of Definitive therapy and adjuvant therapy on survival of Patients with esophageal cancer.

Methods: This retrospective study was conducted in North-West of Iran 2006 - 2011, included of 331 consecutive patients with esophageal cancer that referred to Radiation Oncology Therapy of Imam Reza (AS) Hospital in Tabriz. Health status of patients followed by telephone contact. Survival rate and the impact of demographic characteristics, treatment modulatory and chemoradiotherapeutic factors in survival rate was analyzed with Kaplan- Meier, Life Table and Cox regression in SPSS software (16).

Findings: Median survival was 14.2 (CI95% : 10.6 - 17.33) months. The 1-, 3-, and 5-year overall survival rates of all patients were 60 , 21 and 16 % respectively. The factors influencing survival rate were, age at diagnosis (p <0.001), stage of disease (p <0.001), Tumor differentiation (0.02 = P), treatment modulatory (p <0.001), radiation dose (p = 0.01) and type of drugs used in chemotherapy (P = 0.01). Among those six significant variables verified by univariate analysis, independent prognostic factor for survival determined by multivariate analysis was the radiation dose.

Conclusion: The results of this study indicate that survival rates of esophageal cancer in our patients are poor. Early detection and improved treatment methods with clinical trial will help to extend the life of patients in the future.

Keywords: survival, esophageal cancer, chemo radiotherapy

Citation: Mirinezhad SK, Somi MH, Seyednezhad F, Ghasemi Jangjoo A, Ghojzadeh M, Mohammadzadeh M, et al. **Influence of chemoradio therapeutic strategies and factors on the five years survival of Patients with Esophageal Cancer.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(291): ??.

1- Student of PhD By Research, Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences

2- Professor, Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Assistant Professor, Department of Radiology and Radiotherapy, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4 Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5- Associate Professor, Department of Radiology and Radiotherapy, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

6- Radiotrapist, Department of Radiology and Radiotherapy, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

7- Researcher, Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Shahnaz Naghashi MD, Email: sh_naghashi@yahoo.com